

Ueber eine Synthese von ungesättigten organischen Basen mit dreifacher Bindung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

genehmigt von der

Philosophischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

Von

Fu Tsong Chang

aus Hangchow, China

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Februar 1932

Tag der Promotion: 9. Mai 1932



Spezialdruckerei für Dissertationen Dr. Hermann Eschenhagen KG., Ohlau i. Schl.

Referenten: Professor Dr. C. Mannich

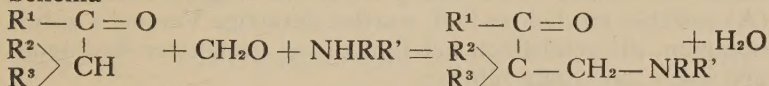
Professor Dr. Schlenk



Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit!

Allgemeiner Teil.

Die von C. Mannich mit zahlreichen Mitarbeitern untersuchten Kondensationen von Aldehyden oder Ketonen mit Formaldehyd und sekundären Aminen, die nach dem Schema

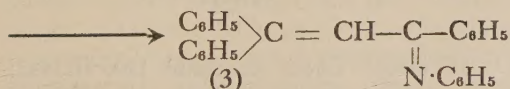
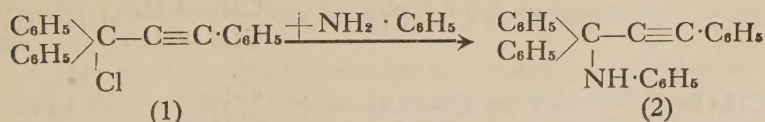


zur Bildung von Aminoaldehyden bzw. Aminoketonen führen, ließen die Frage auftauchen, inwieweit auch Verbindungen mit reaktionsfähigen Wasserstoffatomen, deren Beweglichkeit durch andere Faktoren als benachbarte Carbonylgruppen bewirkt wird, zu einer ähnlichen Reaktion befähigt sind.

Eine gewisse Reaktionsfähigkeit von Wasserstoffatomen ist bei Verbindungen der Acetylenreihe bekannt; Wasserstoffatome, die in unmittelbarer Nähe einer dreifachen Bindung sitzen, können durch Metall ersetzt werden, sie sind auch mit Aldehyden in Reaktion zu bringen.

Organische Basen mit einer dreifachen Bindung, wie sie nach dem Schema (A)

$R \cdot C \equiv CH + CH_2O + NHRR' = H_2O + R \cdot C \equiv C \cdot CH_2 \cdot NRR'$ (A) entstehen müßten, wenn die Wasserstoffatome in den Acetylenhomologen beweglich genug sind, um diese Reaktion zuzulassen, sind in der Literatur kaum bekannt. Nur kürzlich erhielt J. Robin¹ einige derartige Substanzen, als er Anilin oder Ammoniak auf das 1.1.3-Triphenyl-1-chlor- Δ -2.3-propin (1) einwirken ließ, gemäß der folgenden Reaktion:



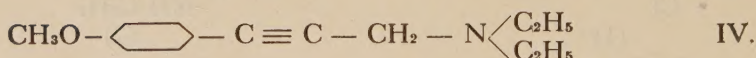
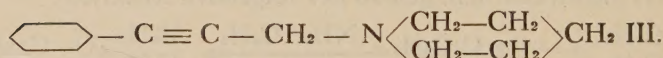
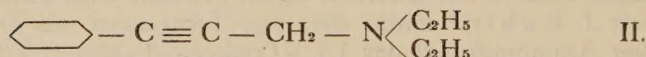
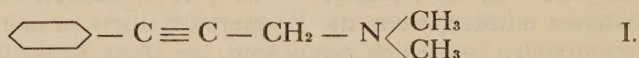
¹⁾ Comp. rend. 189, 252 [1929]; 191, 790, 1013 [1930].

Allerdings lagern sich die Propinbasen (2) während der Reaktion leicht in ungesättigte Ketimide (3) um.

Wenn auch die Beobachtungen von Ch. Moureu und H. Lazenec²⁾, die eine Addition von primären und sekundären Aminen an negativ substituierten Acetylenen feststellten, und von K. Krassuski und A. Kiprianow³⁾, die eine Verharzung bzw. Kondensation zu Triphenylbenzol bei Einwirkung von organischen Basen auf Phenylacetylen beobachteten, die Verwirklichung einer neuen Synthese von Basen mit dreifacher Bindung im Sinne obiger Formulierung (A) unsicher erscheinen ließ, wurden derartige Versuche unternommen, die schließlich bei Einhaltung geeigneter Bedingungen auch zum Ziele führten.

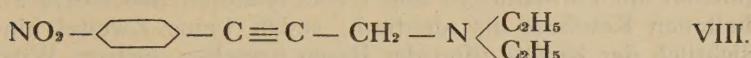
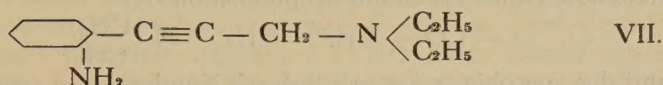
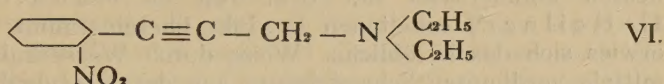
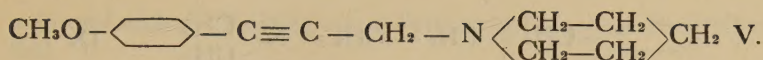
Die Synthese gelingt durch Erhitzen von Phenylacetylen und verwandten Verbindungen mit Paraformaldehyd und sekundären Aminen wie Dimethylamin, Diäthylamin und Piperidin in Dioxanlösung auf 100°.

Von Acetylenhomologen wurden bisher Phenylacetylen, dann p-Methoxyphenylacetylen, o- und p-Nitrophenylacetylen sowie o-Aminophenylacetylen untersucht, von denen das erste mit Dimethylamin, Diäthylamin und Piperidin, das zweite mit Diäthylamin und Piperidin, die anderen mit Diäthylamin bei Gegenwart von Paraformaldehyd die erwarteten Acetylenbasen I bis VIII lieferten.



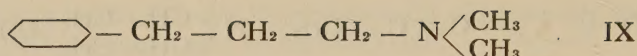
²⁾ Compt. rend. 143, 553 [1906]; Chem. Zentralbl. 1906 II, 1842; 1907 I, 562.

³⁾ Chem. Zentralbl. 1926 I, 895—96.

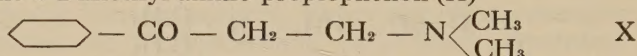


Inwieweit bei dieser Reaktion die Natur der in den untersuchten Phenylacetylderivaten vorhandenen positiven oder negativen Substituenten von Einfluß ist, läßt sich aus vorliegendem Material noch nicht sagen. Dagegen scheint der Charakter der angewendeten Base von wesentlichem Einfluß zu sein, wie sich aus den erhaltenen Ausbeuten schließen läßt. Denn während beim Arbeiten mit Diäthylamin die Basen II und IV in 80 resp. 88%iger Ausbeute entstanden, waren die bei Verwendung von Dimethylamin und Piperidin erhaltenen Ausbeuten aus den Basen I und III resp. V wesentlich geringer. Ueber die Verwendung von primären Aminen bei dieser Reaktion läßt sich vorläufig noch nichts Abschließendes sagen. Bei Versuchen, eine Kondensation von Phenylacetylen, Paraformaldehyd und Methylamin unter denselben Reaktionsbedingungen durchzuführen, wurde der größte Teil des angewendeten Phenylacetylen zurückgehalten. Die daneben entstandenen äußerst geringen Mengen basischer Anteile siedeten außerdem in ihrer Hauptmenge auffallend niedrig (Sdp. 24 mm ca. 75°), sodaß hier die Reaktion wohl einen anderen Weg gegangen ist.

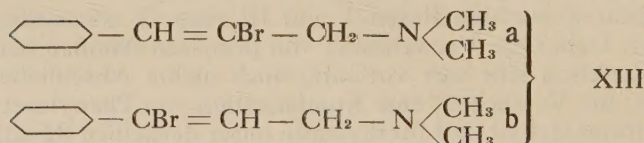
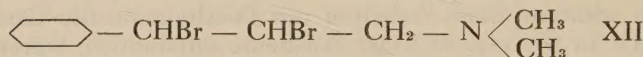
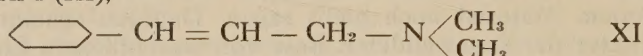
Um die Konstitution der bei der Kondensation entstandenen Acetylenbasen sicher zu stellen, wurde das beim Erwärmen von Phenylacetylen mit Dimethylamin und Formaldehyd erhaltene 1-Phenyl-3-dimethylamino-propin-1 (I) näher untersucht. Bei der katalytischen Reduktion wurden zwei Mol Wasserstoff aufgenommen unter Bildung des 1-Phenyl-3-dimethylamino-propans (IX),



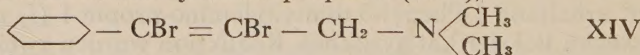
dessen Jodmethylat mit dem von C. Mannich und G. Heilner⁴⁾ erhaltenen Produkt übereinstimmt; ebenso erwies sich das in üblicher Weise durch Wasseranlagerung mittels verdünnter Schwefelsäure aus der Acetylenbase erhaltene ω -Dimethyl-amino-propiofenon (X)



mit der von obigen Autoren⁵⁾ durch Kondensation von Acetophenon mit Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid erhaltenen Ketobase als identisch, sodaß keine Zweifel hinsichtlich der Konstitution der Basen bestehen dürften. Wird die katalytische Reduktion nach Aufnahme von einem Mol Wasserstoff unterbrochen, so entsteht die entsprechende einfach ungesättigte Base, das 1-Phenyl-3-dimethylamino-propen-1 (XI),



dessen bromwasserstoffsäures Salz bei der Einwirkung von Brom das 1-Phenyl-1,2-dibrom-3-dimethylamino-propan (XII) liefert, das bei der Behandlung mit alkoholischer Kalilauge unter Bromwasserstoffabspaltung in das 1-Phenyl-2- (bezw. -1-) brom-3-dimethylamino-propen-1 (XIII a oder b) übergeht. Bei der Bromierung der Acetylenbase selbst entsteht unter Aufnahme von einem Mol Brom im wesentlichen das 1-Phenyl-1,2-dibrom-3-dimethylamino-propen-1 (XIV),

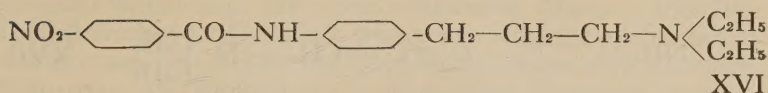
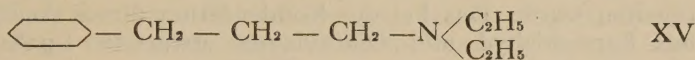


⁴⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 361 [1922].

⁵⁾ l. c. S. 359.

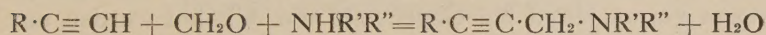
während sich die Bildung eines Tetrabromides nicht feststellen ließ.

Die vollständige Hydrierung zu den entsprechenden Propanverbindungen wurde im übrigen auch zur Kontrolle noch an den Basen II und VIII durchgeführt, wo auch die entsprechende Wasserstoffaufnahme erzielt wurde; und zwar entstand dabei aus dem 1-Phenyl-3-diäthylaminopropin-1 (II) das 1-Phenyl-3-diäthylamino-propan (XV), aus dem 1-p-Nitrophenyl-3-diäthylaminopropin-1 (VIII) unter gleichzeitiger Reduktion der Nitrogruppe das 1-p-Aminophenyl-3-diäthylaminopropan,

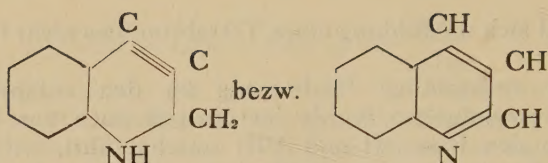


das als p-Nitrobenzoylverbindung (XVI) identifiziert wurde, da die freie Base keine gut kristallisierenden Salze lieferte.

Diese Ergebnisse lassen wohl den generellen Schluß zu, daß unter den angewendeten Reaktionsbedingungen bei der Kondensation von Phenylacetylen und seinen Derivaten mit Formaldehyd und sekundären Basen die Bildung von Acetylenbasen entsprechend der Formulierung

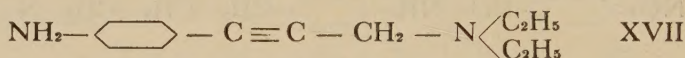


gegenüber der von Ch. M o u r e u und H. L a z e n n e c konstatierten Anlagerung der Basen vorherrscht. Der bei Verwendung von o-Aminophenylacetylen beobachtete, auch obiger Gleichung entsprechende Reaktionsverlauf zeigt weiterhin, daß die Beweglichkeit der reaktionsfähigen Acetylen-Wasserstoffe in diesem Falle erhalten geblieben ist; von den bei der Kondensation von o-Aminophenylacetylen mit Formaldehyd bei Gegenwart von Diäthylamin möglicherweise entstehenden Verbindungen lassen sich weder das Anhydroformaldehyd-o-aminophenylacetylen noch die durch innere Kondensation möglichen Verbindungen



sondern nur das 1-o-Aminophenyl-3-diäthylaminopropin-1 (VII) nachweisen.

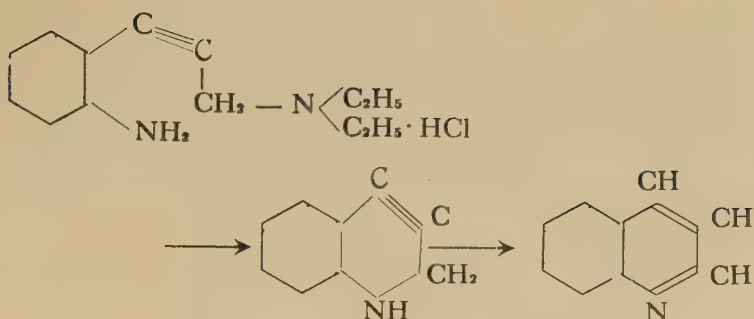
Die Nachprüfung, ob beim bisher unbekannten p-Aminophenylacetylen die Verhältnisse ebenso liegen, konnte nicht durchgeführt werden, da dieses nur in schlechter Ausbeute erhalten wurde. Das bei der Kondensation dieses Acetylen mit Formaldehyd und Diäthylamin erwartete 1-p-Aminophenyl-3-diäthylamino-propin-1 (XVII)



wurde auf anderem Wege, und zwar durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindung (VIII) mittels Zinnchlorür dargestellt und als Benzoylverbindung identifiziert.

Schließlich wurden noch Versuche unternommen, ob sich aus o-Aminophenylacetylen mit Formaldehyd bei Abwesenheit sekundärer Basen die oben angeführte innere Kondensation zu Chinolinbasen mit Acetylenbindung im Ring durchführen läßt. Bei Erwärmen von o-Aminophenylacetylen mit wässrigem Formaldehyd bei Gegenwart von Alkohol wurden nur amorphe, bei 270° noch nicht schmelzende Produkte erhalten, die bei trockener Destillation unter erheblicher, mit Ammoniak-Entwicklung verbundener Zersetzung geringe Mengen eines chinolinähnlich riechenden Destillates lieferten, aus dem über das Bichromat (nicht identisch mit Chinolinbichromat) Anteile isoliert werden konnten, die ein bei 158° schmelzendes Chloroplatinat gaben, dessen Analysendaten auf das Vorliegen eines Trimethylchinolins schließen ließen. Doch reichte die geringe Menge zur weiteren Untersuchung nicht aus.

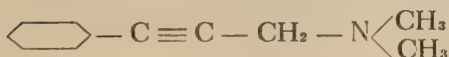
Ebenso ungünstig fielen Versuche aus, durch trockene Destillation des salzsauren 1-o-Aminophenyl-3-diäthylaminopropins-1 nach



die Bildung derartiger Chinolinbasen zu erzielen. Die Reaktion nahm dabei anfänglich den erwarteten Verlauf, wie sich aus der Abspaltung von Diäthylamin, nachgewiesen als Hydrochlorid, entnehmen ließ. Die erhaltenen Mengen chinolinähnlich riechender Destillate waren aber sehr gering. Sie gaben wenig eines weit höher wie Chinolinbichromat schmelzenden Bichromats. Die Bildung von beträchtlichen Harzmengen sowie von Ammoniak läßt auf tiefergreifende Zersetzungen schließen.

Experimenteller Teil.

1-Phenyl-3-dimethylamino-propin-1.



5,1 g Phenylacetylen⁶⁾ werden mit 10 g einer 30%igen Lösung von Dimethylamin in trockenem Dioxan und 1,7 g Paraformaldehyd im Bombenrohr 3 Stunden auf 100° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird mit Wasser verdünnt, mit Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion versetzt und dann ausgeäthert. Dabei werden etwa 2 g Phenylacetylen zurückerhalten. Aus der sauren Lösung wird die entstandene Base durch Zusatz von überschüssiger Kalilauge abgeschieden und mit

⁶⁾ Dargestellt nach J. V. Nef, Liebigs Ann. 308, 267 [1899]; R. Rinderknecht, Liebigs Ann. 442, 66 [1925].

Äther aufgenommen. Bei der Destillation im Vakuum geht sie fast ohne Vor- und Nachlauf als farbloses Öl bei 18 mm und 128° über. Ausbeute 3 bis 3,5 g.

Salzsaures Salz: Das durch Neutralisieren der Base mit Salzsäure und Eindunsten der Salzlösung dargestellte salzsaure Phenyl-dimethylaminopropin kristallisiert aus Aceton in farblosen Blättchen vom Schmp. 156°, die sich in Alkohol und Wasser sehr leicht lösen.

0,1287 g Sbst.: 0,3180 g CO₂, 0,0835 g H₂O.

0,1311 g Sbst.: 8,1 ccm N (18°, 755 mm).

C₁₁H₁₄NCl. Ber. C 67,49, H 7,21, N 7,16.

Gef. C 67,40, H 7,20, N 7,20.

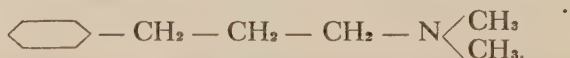
Jodmethylat: Eine Lösung von 2 g 1-Phenyl-3-dimethylaminopropin-1 in 10 ccm Äther wird mit 2,5 g Jodmethyl in 10 ccm Äther versetzt, wobei fast sofort Trübung und Kristallabscheidung erfolgt. Nach zweistündigem Stehen werden die ausgeschiedenen Kristalle (4 g) abgesaugt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Alkohol bildet das Jodmethylat farblose Blättchen, die sich bei 240° zersetzen.

0,1226 g Sbst.: 0,0954 g AgJ.

C₁₂H₁₆NJ. Ber. J 42,15. Gef. J 42,10.

Durch mehrstündiges Einwirken von heißer Natronlauge wird das Jodmethylat nicht verändert. Bei der trockenen Destillation der aus dem Jodmethylat durch Behandlung mit feuchtem Silberoxyd erhaltenen quartären Base entweicht zuerst Trimethylamin, identifiziert als Hydrochlorid. Zwischen 250 und 300° geht dann wenig eines stickstofffreien Öles über, das noch Sauerstoff enthält. (Analyse: C 79,3, H 6,7). Der größere Teil der quartären Base verharzt aber bei dieser trockenen Destillation, auch wenn diese bei vermindertem Druck durchgeführt wird.

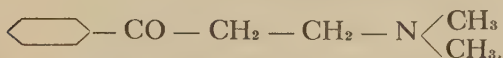
1-Phenyl-3-dimethylaminopropan.



2 g salzsaures Phenyldimethylaminopropin werden in 15 ccm Wasser gelöst und bei Gegenwart von Palladium-Kohle hydriert (0,1 g Kohle, 2 ccm 2%ige Palladiumchlorürlösung). Nach etwa zwölfstündigem Schütteln war die zwei Molen entsprechende Wasserstoffaufnahme beendet. Die aus dem

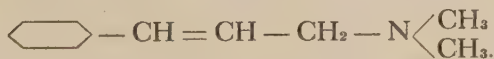
Hydrierungsprodukt freigemachte Base wird in das Jodmethylat übergeführt. Dieses schmilzt bei 176° entsprechend den Angaben von C. Mannich und G. Heilner⁷⁾ für das Jodmethylat des auf anderem Wege dargestellten 1-Phenyl-3-dimethylaminopropans (Schmp. 175,5°).

ω -Dimethylaminopropiophenon.



In ein auf Zimmertemperatur abgekühltes Gemisch von 48 ccm konz. Schwefelsäure und 16 ccm Wasser werden langsam 4 g 1-Phenyl-3-dimethylaminopropin-1 eingetragen. Nach einstündigem Stehen wird auf Eis gegossen, mit Kaliumkarbonat im Ueberschuß versetzt und das abgeschiedene Oel mit Aether aufgenommen. Die ätherische Lösung wird mit verdünnter Salzsäure durchgeschüttelt und diese salzsaure Lösung der freiwilligen Verdunstung überlassen. Der etwa 3 g betragende Rückstand bildet nach zweimaligem Umlösen aus Alkohol farblose Kristalle, die übereinstimmend mit den Angaben von C. Mannich und G. Heilner⁸⁾ für das auf anderem Wege dargestellte salzsaure ω -Dimethylaminopropiophenon bei 160° schmelzen und mit einem nach den Angaben dieser Autoren dargestellten Präparat keine Schmelzpunktdepression gaben. Bei der Behandlung mit Wasserdampf zersetzt sich das Salz unter Bildung von Phenylvinylketon.

1-Phenyl-3-dimethylamino-propen-1.



Eine Lösung von 3 g 1-Phenyl-3-dimethylaminopropin-1 in 20 ccm Alkohol wird nach Zugabe von 0,1 g Kohle und 4 ccm einer 2%igen Palladiumchlorürlösung in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen ist. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels aus der klar filtrierte Lösung hinterbleibende ölige Rückstand

⁷⁾ Ber. d. dtsch. chem. Ges. 55, 361 [1922].

⁸⁾ Ber. d. dtsch. chem. Ges. 55, 359 [1922].

wird mit Salzsäure neutralisiert. Aus dem Rückstand der zur Trockne eingedampften Salzlösung läßt sich durch Behandlung mit Aceton ein Salz isolieren, das aus Aceton umkristallisiert, bei 147° schmilzt und in Mischung mit dem salzsauren Salz der Propinbase starke Depression aufweist (Schmp. unscharf bei 125°). Die Analysendaten stimmen auf das erwartete Phenyl dimethylaminopropen.

0,0765 g Sbst.: 0,1870 g CO₂, 0,0542 g H₂O.

C₁₁H₁₆NCl: Ber. C 66,80, H 8,16.

Gef. C 66,70, H 7,90.

Bromwasserstoffsäures Salz: Dargestellt durch Neutralisieren der Base mit wässriger Bromwasserstoffsäure. Der beim freiwilligen Verdunsten der Salzlösung hinterbleibende Rückstand wandelt sich im Exsikkator in einen Brei nahezu farbloser Kristalle um, die aus Aceton umkristallisiert, bei 148° schmelzen.

Bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium-Kohle als Katalysator nimmt das salzsaure Salz vom Schmp. 147° genau 1 Mol. Wasserstoff auf unter Bildung des chlorwasserstoffsäuren 1-Phenyl-3-dimethylaminopropans, identifiziert als Jodmethylat vom Schmp. 176°.

1-Phenyl-1,2-dibrom-3-dimethylaminopropan.



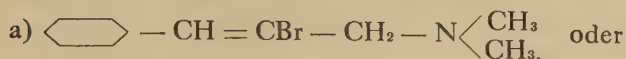
Zu einer Lösung von 5,5 g bromwasserstoffsäurem 1-Phenyl-3-dimethylaminopropen in 15 ccm Chloroform wird unter guter Kühlung und dauerndem Umschütteln eine Mischung von 4 g Brom und 5 ccm Chloroform gegeben. Das vom Lösungsmittel befreite, anfangs sirupöse Reaktionsprodukt erstarrt beim Stehen im Exsikkator zu einer verfärbten Kristallmasse. Aus Alkohol umkristallisiert, bildet das bromwasserstoffsäure 1-Phenyl-1,2-dibrom-3-dimethylaminopropan farblose Tafeln vom Schmp. 137°, die sich leicht in Wasser, schwer in Aceton und Essigester lösen.

0,1966 g Sbst.: 0,2766 g AgBr.

C₁₁H₁₆NBr₂. Ber. Br 59,65. Gef. Br 59,87.

Die freie Base erstarrte auch bei starkem Abkühlen nicht kristallin.

1-Phenyl-2-(bzw. 1) brom-3-dimethylaminopropen-1.



Eine Lösung von 1,2 g bromwasserstoffsäurem Phenyl-dibromdimethylaminopropan in 15 ccm Alkohol wird nach Zugabe einer Lösung von 0,5 g Kaliumhydroxyd in 10 ccm Alkohol 1 Stunde unter Rückfluß auf siedendem Wasserbade erwärmt. Aus dem dann mit Salzsäure angesäuerten Gemisch werden die ausgeschiedenen anorganischen Salze abfiltriert, dann der Alkohol abdestilliert. Die aus dem mit wenig Wasser aufgenommenen Rückstand auf Zugabe von Kaliumkarbonat ausgeschiedene Base wird mit Aether ausgeschüttelt. Der ölige Rückstand der Aetherlösung liefert, mit Salzsäure neutralisiert und dann eingetrocknet, ein gut kristallisierendes chlorwasserstoffsäures Salz, das aus Aceton umkristallisiert bei 164° schmilzt. Es ist in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich.

4,953 mg Sbst.: 8,670 mg CO₂, 2,390 mg H₂O.

0,0800 g brauchten 2,93 ccm n/10 AgNO₃.

C₁₁H₁₅NBrCl: Ber. C 47,74, H 5,41, Cl 12,82.

Gef. C 47,7, H 5,4, Cl 12,98.

1-Phenyl-1,2-dibrom-3-dimethylaminopropen-1.



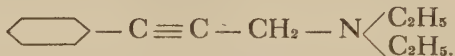
2 g 1-Phenyl-3-dimethylaminopropin in 10 ccm Chloroform werden unter guter Kühlung und dauerndem Umschütteln tropfenweise mit einer Lösung von 2 g Brom in 5 ccm Chloroform versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch mit Sodalösung gewaschen und mit Kaliumkarbonat getrocknet. Die nach dem Verjagen des Lösungsmittels hinterbleibende ölige Base wird mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert; beim Eindunsten hinterbleibt das Sulfat, das beim Anreiben mit Aceton pulverig zerfällt. Aus Alkohol umkristallisiert schmilzt es bei 126°.

0,1154 g Sbst.: 0,1170 g AgBr.

$(C_{11}H_{13}NBr_2)_2H_2SO_4$. Ber. Br 43,43. Gef. Br 43,20.

Dasselbe Dibromid wird neben großen Mengen schmieriger Anteile erhalten, wenn man versucht, das Tetrabromid des Phenyl dimethylaminopropins darzustellen.

1-Phenyl-3-diaethylamino-propin-1.



Eine Mischung von 10,2 g Phenylacetylen, 8 g Diaethylamin, 3,6 g Paraformaldehyd und 15 ccm Dioxan wird am Rückflußkühler 3 Stunden auf siedendem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abkühlen wird angesäuert, mit Wasser verdünnt und zur Entfernung nicht basischer Anteile (ca. 1 g) ausgeäthert. Die darauf mit überschüssiger Kalilauge abgeschiedene Base wird mit Aether aufgenommen und nach dem Vertreiben des Aethers im Vakuum destilliert. Bei Sdp. 18 mm/137° geht sie ohne nennenswerten Vor- und Nachlauf als farbloses Oel über. Ausbeute 15 g entsprechend 80% d. Th.

Salzsaures Salz: Das in üblicher Weise dargestellte salzsaure Salz kristallisiert aus Aceton in farblosen Blättchen, die bei 136—137° schmelzen.

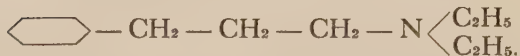
0,1211 g Sbst.: 0,3105 g CO₂, 0,0904 g H₂O.

0,1802 g Sbst.: 0,1135 g AgCl.

C₁₃H₁₈NCl: Ber. C 69,76, H 8,11, Cl 15,86.

Gef. C 69,90, H 8,35, Cl 15,6.

1-Phenyl-3-diaethylamino-propan.



2 g des vorstehend beschriebenen salzsauren Salzes werden in 15 ccm Wasser gelöst und mit Palladium-Kohle als Katalysator in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis ca. 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen sind. Die klar filtrierte Lösung wird dann eingedampft, und der im Vakuum getrocknete Rückstand zuerst aus Benzol, darauf aus Essigester umkristallisiert. Farblose Blättchen vom Schmp. 102°, sehr leicht löslich in Wasser.

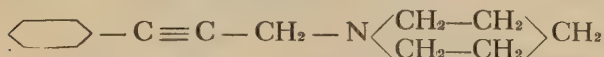
0,1258 g Subst.: 0,3236 g CO₂, 0,1110 g H₂O.

C₁₃H₂₂NCl: Ber. C 68,53, H 9,74.

Gef. C 68,60, H 9,70.

In derselben Weise wie beim Phenyltrimethylaminopropin wurde noch versucht, durch Anlagerung von Wasser aus dem Phenyldiaethylaminopropin das ω-Diaethylaminopropiophenon darzustellen. Die Reaktion nimmt dabei offenbar den erwarteten Verlauf, doch neigt wohl das Diaethylaminopropiophenon noch leichter wie die entsprechende Dimethylverbindung dazu, sich in Diaethylamin und Phenylvinylketon zu spalten, welche Spaltstücke als einzige Reaktionsprodukte isoliert werden konnten. Das Phenylvinylketon wurde als HCl-Anlagerungsprodukt C₆H₅·CO·CH₂·CH₂Cl vom Schmp. 57° (nach E. P. Kohler: Amer. Chem. Journ. 42, 389 [1909]) identifiziert.

1-Phenyl-3-piperidino-propin-1.



Entsprechend den vorher beschriebenen Kondensationen wird eine Mischung von 10,2 g Phenylacetylen, 10 g Piperidin, 3,6 g Paraformaldehyd und 20 ccm Dioxan 3 Stunden am Rückflußkühler auf siedendem Wasserbade erwärmt. Nach dem Ansäuern und Verdünnen mit Wasser wird unumgesetztes Phenylacetylen (2,5 g) durch Ausschütteln mit Aether entfernt, worauf aus der wässrigen Lösung durch Zugabe überschüssiger Kalilauge die ölige Base in Freiheit gesetzt und mit Aether aufgenommen wird. Bei der Destillation des Rückstandes der Aetherlösung im Vakuum geht das Phenylpiperidino-propin beim Sdp. 18 mm/175—180° als farbloses, in der Kälte nicht erstarrendes Öl über.

Salzsaures Salz: Das aus der Base durch Neutralisation mit Salzsäure und Eindunsten der Salzlösung erhaltene salzsaure Salz kristallisiert aus Aceton oder Essigester in farblosen Blättchen vom Schmp. 216°, die sich leicht in Alkohol und Wasser lösen.

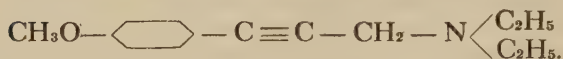
0,1258 g Subst.: 0,3298 g CO₂, 0,0900 g H₂O.

0,1196 g Subst.: 6,25 ccm N (20°, 759 mm).

C₁₄H₁₈NCl: Ber. C 71,30, H 7,70, N 5,94.

Gef. C 71,50, H 8,00, N 6,10.

1-p-Methoxyphenyl-3-diaethylamino-propin-1.



8 g p-Methoxyphenylacetylen⁹⁾, 5,4 g Diaethylamin und 2,6 g Paraformaldehyd werden in 15 ccm Dioxan auf siedendem Wasserbade am Rückflußkühler 3 Stunden erhitzt. Aus dem angesäuerten, mit Wasser verdünnten Reaktionsgemisch wird unumgesetztes Methoxyphenylacetylen durch Ausschüttern mit Aether entfernt und dann durch Zugabe von überschüssiger Kalilauge die Base in Freiheit gesetzt und in üblicher Weise isoliert. Sie destilliert im Vakuum beim Siedepunkt 15 mm/168—172° als farbloses, in der Kälte nicht erstarrendes Öl über. Ausbeute 10 g entsprechend 88% d. Th.

Salzsaures Salz: Die Base wird mit Salzsäure neutralisiert und das Salz nach dem Eintrocknen aus Aceton umkristallisiert. Es bildet Blättchen, die bei 168° schmelzen.

0,1037 g Sbst.: 0,2512 g CO₂, 0,0735 g H₂O.

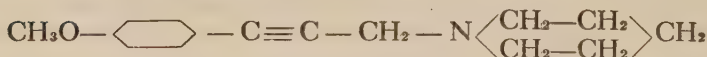
0,1281 g Sbst.: 5,8 ccm N (18°, 772 mm).

C₁₄H₂₀ONCl. Ber. C 66,24, H 7,95, N 5,5.

Gef. C 66,06, H 7,93, N 5,4.

Bei Versuchen, aus dem p-Methoxyphenyldiaethylaminopropin durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure bei Wasserbadtemperatur wie bei 150—160° die entsprechende Phenolbase zu erhalten, trat weitergehende Zersetzung ein, die zur Bildung harziger, säureunlöslicher Produkte führte.

1-p-Methoxyphenyl-3-piperidino-propin-1.



Eine Mischung von 5 g Methoxyphenylacetylen, 4 g Piperidin, 1,8 g Paraformaldehyd und 15 ccm Dioxan wird auf siedenden Wasserbade 3 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsprodukt angesäuert, mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Das nach dem Entfernen nicht in Reaktion getretenen p-Methoxyphenylacetylen (ca. 3 g) durch Zusatz von überschüssiger Kalilauge in Freiheit

⁹⁾ E. Knoevenagel, Ber. d. dtsch. chem. Ges. 31, 2606 [1899]; W. Manchot, Annalen d. Chemie 387, 288 [1895].

gesetzte Basengemisch wird mit Aether aufgenommen. Bei der Destillation des Rückstandes dieser Aetherlösung im Vakuum geht das p-Methoxyphenylpiperidinopropin beim Sdp. 18 mm/ gegen 180° als farbloses, wasserunlösliches Oel über, das auch in der Kälte nicht kristallisiert. Ausbeute 0,5 g. Das durch Neutralisieren der Base mit Salpetersäure und anschließendes freiwilliges Eindunsten der Salzlösung erhaltene Nitrat kristallisiert aus Alkohol in farblosen Tafeln vom Schmp. 180°, die sich in Aceton und Essigester sehr schwer lösen.

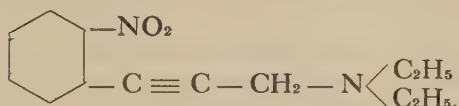
4,444 mg Sb_{st}.: 9,97 mg CO₂, 2,62 mg H₂O.

0,2042 g Sb_{st}.: 8,45 ccm N (19°, 772 mm).

C₁₅H₂₀O₄N₂: Ber. C 61,59, H 6,89, N 9,58.

Gef. C 61,20, H 6,60, N 9,60.

1-o-Nitrophenyl-3-diaethylamino-propin-1.



Ebenso wie bei vorstehenden Versuchen werden 2,5 g nach den Angaben von C. L. Müller¹⁰⁾ und F. Beilstein¹¹⁾ dargestelltes o-Nitrophenylacetylen mit 0,7 g Paraformaldehyd, 0,9 Diaethylamin und 20 ccm Dioxan 3 Stunden auf siedendem Wasserbade am Rückflußkühler erhitzt, worauf nach dem Ansäuern und Verdünnen mit Wasser das unumgesetzte o-Nitrophenylacetylen (0,5 g) durch Ausschütteln mit Aether entfernt wird. Aus der sauren Lösung wird dann das Basengemisch in üblicher Weise in Freiheit gesetzt und mit Aether aufgenommen. Bei der Destillation des Rückstandes der Aetherlösung im Vakuum tritt Verharzung ein, sodaß das o-Nitrophenyldiaethylaminopropin nur in einer Ausbeute von 1 g als gelbliches Oel erhalten wird.

Durch Neutralisieren der Base mit verdünnter Salzsäure und Eindampfen der Salzlösung im Vakuum wird das salzsaur e Salz des 1-o-Nitrophenyl-3-diäthylaminopropins-1 als farblose Kristallmasse erhalten, die

¹⁰⁾ Annalen d. Chemie 212, 124 [1882].

¹¹⁾ F. Beilstein u. A. Kuhlberg, Annalen d. Chemie 163, 125 [1872].

aus Aceton unter Zusatz von wenig Alkohol umkristallisiert bei 196° schmilzt.

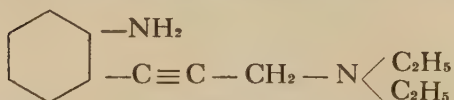
4,642 mg Sbst.: 9,845 mg CO₂, 2,650 mg H₂O.

2,635 mg Sbst.: 0,235 ccm N (21,5°, 759 mm).

C₁₃H₁₇N₂ClO₂: Ber. C 58,07, H 6,38, N 10,43.

Gef. C 57,84, H 6,40, N 10,30.

1-o-Aminophenyl-3-diaethylamino-propin-1.



Eine Mischung von 12 g nach den Angaben von A. B a e y e r und F. Bloem¹² durch Reduktion von o-Nitrophenylacetylen mittels Zinkstaub und Ammoniak hergestelltes o-Aminophenylacetylen, 4,2 g Paraformaldehyd, 10 g Diaethylamin und 50 ccm Dioxan wird am Rückflußkühler 8 Stunden auf siedendem Wasserbade erwärmt, worauf nach dem Abdestillieren des Dioxans sowie unumgesetzten Diaethylamins unter gewöhnlichem Druck das hinterbleibende Reaktionsgemisch im Vakuum destilliert wird. Aus den bei Sdp. 15 mm/150-200° übergehenden Anteilen (7 g) konnten durch nochmalige Destillation unter stark vermindertem Druck 4,5 g o-Aminophenyldiaethylaminopropin als honigfarbenes Oel vom Sdp. 1 mm/166° erhalten werden, von dem keine gut kristallisierenden Salze erhalten wurden.

Analyse der freien Base:

0,1300 g Sbst. : 15,25 ccm N (20°, 754 mm)

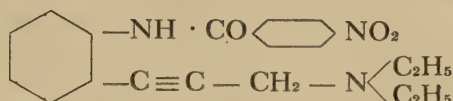
C₁₃H₁₈N₂ : Ber. N 13,86, Gef. N 13,60.

Die Lösung des salzsauren Salzes gab starke Azofarbstoffreaktion, also kann die o-ständige Aminogruppe nicht in Reaktion getreten sein.

Zur Identifizierung wird die p-Nitrobenzoylverbindung dargestellt.

¹²⁾ Ber. d. dtsch. chem. Ges. 17, 964 [1884].

p-Nitrobenzoylverbindung des 1-o-Aminophenyl-3-diaethyl-amino-propins-1.



Eine Lösung von 1,5 g o-Aminophenyl-3-diaethylaminopropin in 5 ccm Chloroform wird mit einer Lösung von 1,4 g frisch umkristallisiertem p-Nitrobenzoylchlorid in 5 ccm Chloroform versetzt. Der nach dem Verdunsten des Lösungsmittels hinterbleibende Rückstand wird zur Entfernung unumgesetzter Ausgangsmaterialien mit Aether angerührt, und das ungelöste salzsaure Salz der p-Nitrobenzoylverbindung aus Methylalkohol umkristallisiert: Farblose Kristalle vom Schmp. 238°.

0,1470 g Sbst. : 13,6 ccm N (20°, 757 mm)

0,0894 g Sbst. : 2,36 ccm n/10 AgNO₃

C₂₀H₂₂O₃N₃Cl : Ber. N 10,84, Cl 9,15.

Gef. N 10,70, Cl 9,36.

Aus dem salzsauren Salz wird die freie Base durch Anreiben mit verdünnter Natronlauge in Freiheit gesetzt und aus 50%igem Alkohol umkristallisiert. Feine farblose Kristalle vom Schmp. 102°, die sich in Alkohol, Aether, Aceton sehr leicht lösen.

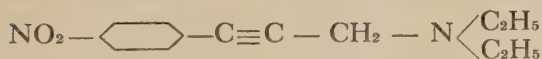
4,99 mg Sbst. : 12,51 mg CO₂, 2,70 mg H₂O.

0,0846 g Sbst. : 8,78 ccm N (18°, 758 mm).

C₂₀H₂₁O₃N₃ : Ber. C 68,34, H 6,03, N 11,96.

Gef. C 68,38, H 6,05, N 12,10.

1-p-Nitrophenyl-3-diaethylamino-propin-1.



Eine Mischung von 3 g nach den Angaben von C. L. Müller¹³⁾ dargestelltem p-Nitrophenylacetylen, 0,9 g Paraformaldehyd, 1,2 g Diaethylamin und 30 ccm Dioxan wird 7 Stunden auf siedendem Wasserbade am Rückflußkühler erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Dioxans wird der Rück-

¹³⁾ Annalen d. Chemie 212, 124 [1882].

stand mit 100 ccm Wasser verdünnt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Nach dem Entfernen nicht basischer Anteile (ca. 0,5 g) durch Ausschütteln mit Aether wird die entstandene Base aus der salzsauren Lösung durch Kalilauge in Freiheit gesetzt und mit Aether aufgenommen. Beim Neutralisieren des Rückstandes der Aetherlösung (3 g) mit verdünnter Salzsäure bildet sich das in kaltem Wasser ziemlich schwer lösliche salzsaure Salz des p-Nitrophenyldiäethylaminopropins, das aus Alkohol umkristallisiert, farblose Nadeln vom Schmp. 215° bildet.

0,1103 g Sbst. : 10,2 ccm N (21°, 751 mm).

0,1400 g Sbst. brauchten 5,28 ccm n/10 AgNO₃.

C₁₃H₁₇N₂O₂Cl. : Ber. N 10,43, Cl 13,20.

Gef. N 10,60, Cl 13,30.

p-Nitrobenzoylverbindung des l-p-Aminophenyl-3-diaethylaminopropans.



Eine Lösung von 2 g des vorstehend beschriebenen salzsauren Salzes in 100 ccm Wasser wird nach Zusatz von Palladium-Kohle als Katalysator in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis die 5 Mol entsprechende Wasserstoffmenge aufgenommen ist (nach ca. 2½ Stunden). Da der über Schwefelsäure getrocknete Rückstand der filtrierten, im Vakuum eingeeengten wässerigen Lösung sehr hygroskopisch ist und sich auch aus der daraus in Freiheit gesetzten Base mit anderen Säuren keine gut kristallisierenden Salze darstellen lassen, wird zur Identifizierung des bei der Hydrierung entstandenen p-Aminophenyldiäethylaminopropans die entsprechende N-p-Nitrobenzoylverbindung dargestellt. Dazu wird 1 g der Base in 5 ccm Chloroform gelöst und mit einer Lösung von 0,95 g p-Nitrobenzoylchlorid in wenig Chloroform versetzt. Nach dem Verdunsten des Chloroforms wird der Rückstand nochmals mit Aether gewaschen und aus dem Salz die freie Base mittels Natronlauge in Freiheit gesetzt. Aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, bildet sie ein gelbes kristallines Pulver, das bei 129° schmilzt.

4,782 mg Sbst. : 11,87 mg CO₂, 3,08 mg H₂O.
 0,0938 g Sbst. : 9,8 ccm N (21°, 755 mm).
 C₂₀H₂₅N₃O₃ : Ber. C 67,57, H 7,09, N 11,83.
 Gef. C 67,70, H 7,20, N 12,05.

p-Aminophenylacetylen.



10 g fein gepulvertes p-Nitrophenylacetylen werden mit einer Mischung von 18 ccm 25%igem Ammoniak und 15 ccm Wasser nach Zusatz von 30 g Zinkstaub kräftig geschüttelt, wobei durch zeitweiliges Kühlen mit Wasser darauf geachtet wird, daß die Temperatur nicht über 40° steigt. Wenn beim weiteren Schütteln keine Temperaturerhöhung mehr eintritt wird das Reaktionsgemisch mit Wasserdampf destilliert. Aus dem erhaltenen Destillat scheidet sich beim Abkühlen das p-Aminophenylacetylen in farblosen Nadeln aus, die abfiltriert werden. Weitere Mengen können der wässerigen Lösung nach dem Sättigen mit Kochsalz durch Ausäthern entzogen werden. Ausbeute 3 g. Aus verdünntem Methylalkohol kristallisiert das p-Aminophenylacetylen in farblosen Nadeln, die bei 102° schmelzen und sich schwer in kaltem, leicht in warmem Wasser, sehr leicht in Alkohol und Aether lösen.

0,1417 g Sbst. : 0,4260 g CO₂, 0,0800 g H₂O.

0,1344 g Sbst. : 14,05 ccm N (20°, 755 mm).

C₈H₇N : Ber. C 82,01, H 6,01, N 11,96.

Gef. C 81,98, H 6,30, N 12,10.

Das durch Neutralisieren der Base mit verdünnter Salzsäure erhaltene chlorwasserstoffsäure p-Aminophenylacetylen kristallisiert aus Essigester unter Zusatz von etwas Methylalkohol in farblosen Blättchen, die sich oberhalb 160° zersetzen.

0,0633 g Sbst. brauchten 4,1 ccm n/10 AgNO₃.

C₈H₅ClN : Ber. Cl 23,10. Gef. Cl 22,97.

p-Nitrobenzoylverbindung des p-Aminophenylacetylens.



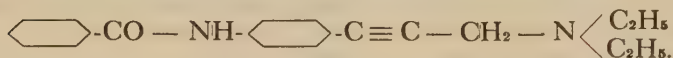
Eine Lösung von 1,2 g p-Aminophenylacetylen in 5 ccm Chloroform wird bei Gegenwart von etwas überschüssiger

Natronlauge unter dauerndem Umschütteln mit einer Lösung von 1,5 g p-Nitrobenzoylchlorid in 5 ccm Chloroform versetzt. Die p-Nitrobenzoylverbindung des p-Aminophenylacetyls scheidet sich dabei fast sofort aus. Geringe Mengen werden noch beim Verdunsten der abgetrennten Chloroformschicht erhalten. Aus Alkohol umkristallisiert bildet sie ein gelbes bei 252° schmelzendes Kristallpulver, das sich in Wasser, Aether, Aceton nicht, in kaltem Alkohol schwer löst.

0,1172 g Sbst. : 10,5 ccm N (21°, 758 mm).

$C_{15}H_{10}N_2O_3$ Ber. N 10,53. Gef. N 10,40.

1-(p-Benzoylaminophenyl)-3-diaethylaminopropin-1.



2 g salzsaures 1-p-Nitrophenyl-3-diaethylaminopropin-1 werden unter Eiskühlung in 5 ccm 70%iger mit Chlorwasserstoff gesättigter Zinnchlorürlösung in kleinen Portionen unter Umschütteln eingetragen. Nach zweistündigem Aufbewahren bei ca. 0° wird die Reaktionsmischung unter guter Kühlung mit überschüssiger 50%iger Kalilauge versetzt und ausgeäthert. Da die beim Verdunsten des Aethers zurückbleibende ölige Base (0,9 g) keine gut kristallisierenden Salze lieferte, wurde durch Umsetzung mit Benzoylchlorid die entsprechende N-Benzoylverbindung des 1-p-Aminophenyl-3-diaethylaminopropins-1 dargestellt.

Dazu wurde obige Menge der Base in 10 ccm Aether mit 1,5 g Benzoylchlorid versetzt, wobei sofort das salzsaure Salz der Benzoylverbindung kristallin ausfällt. Dieses wird abfiltriert, mit Aether ausgewaschen, dann mit Natronlauge umgesetzt. Die ausgeschiedene feste Base wird mit Wasser gewaschen und aus Ligroin umkristallisiert. Farblose schmale Blättchen von Schmp. 108°, die sich in Alkohol, Aether und Aceton leicht lösen.

0,1236 g Sbst. : 0,3562 g CO_2 , 0,0824 g H_2O .

0,1020 g Sbst. : 7,85 ccm N (20°, 753 mm).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$. Ber. C 78,38, H 7,25, N 9,15.

Gef. C 78,60, H 7,46, N 8,90.

Vorliegende Arbeit wurde in dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin ausgeführt.

Es sei mir an dieser Stelle erlaubt, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. C. M a n n i c h, für das Wohlwollen, das er mir während des Studiums entgegengebracht hat, sowie für die mir bei meiner Arbeit in liebenswürdigster Weise erteilte Unterstützung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich, Fu Tsong Chang, wurde am 6. Oktober 1888 in der Stadt Hangchow, Provinz Chekiang, in China geboren. Ich besuchte 1907 das Gymnasium zu Anting und studierte Pharmacie nach bestandener Reifeprüfung von Wintersemester 1913 an der Pharmazeutischen und Medizinischen Hochschule zu Chekiang. Am Ende des Sommersemesters 1916 bestand ich dort die Diplomprüfung. Von 1917 bis 1921 war ich im Militär-Hospital zu Chekiang und von 1922 bis 1927 in der Chemischen Abteilung der Internationalen Seifen- und Chemikalien-Fabrik zu Shanghai als Pharmazeut tätig. Zur weiteren Ausbildung ging ich im Herbst 1927 nach Deutschland. Vom Sommersemester 1928 an studierte ich Chemie an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin. Nach den beiden Verbandsexamen im Jahre 1928 und 1930 habe ich mich bei Herrn Prof. Dr. C. Mannich mit meiner Promotionsarbeit beschäftigt.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Anselmina, Baumgarten, Bodenstein, Dessoir, Eggert, Eitel, Günther, Heß, Just, Kornfeld, Köhler, Kraye, Lockemann, Mannich, Nernst, Polanyi, H. Prinsheim, P. Prinsheim, Riesenfeld, Rost, Sabalitschka, Thoms, Westphal.



